

**Untersuchungen über humorale
Abwehrreaktionen gegen Impf-
tumoren an Parabioseratten**

Hartmut Rabes

AUS DEM
PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Büngeler

**Untersuchungen über humorale
Abwehrreaktionen gegen Impf-
tumoren an Parabioseratten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hartmut Rabes
aus Berlin

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. H. WRBA
Correferent: Prof. Dr. W. BÜNGELER
Dekan: Prof. Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juni 1960

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. W. BÜNGELER)

Untersuchungen über humorale Abwehrreaktionen gegen Impftumoren an Parabioseratten* **

Von

H. RABES

(Eingegangen am 27. Februar 1961)

Eindeutig spezifische, charakteristische Zeichen der Krebszelle sind nicht bekannt. Histologische und funktionelle Eigentümlichkeiten geben Hinweise auf die Malignität eines Gewebes, können sie jedoch nicht beweisen. Kriterium für die Malignität ist allein das biologische Verhalten (BÜNGELER 1951). Es schien uns interessant, in welchem Maße das biologische Verhalten eines Impftumors von Abwehrreaktionen des Wirtsorganismus bestimmt wird.

Wir untersuchten den Einfluß der Parabiose auf das Tumorwachstum bei erst- und zweitgeimpften Parabiosetieren und die Abhängigkeit von Tumor-Wirt-Reaktionen von zeitlichen Faktoren (Dauer der Parabiose, Zeitpunkt der Tumori-mpfung, Termin der Trennung der Parabionten).

Material und Methodik

Die Versuche wurden an 80—150 g schweren gleichgeschlechtlichen Ratten des Sprague-Dawley-Stammes durchgeführt. Zur Narkose benutzten wir Avertin (Tribromäthylalkohol) in 3%iger wäßriger Lösung, die in einer intraperitoneal gegebenen Dosis von 0,08 ml pro 10 g KG zu tiefer, etwa 30 min anhaltender Narkose führte. Die Vorteile liegen im excitationslosen Einschlafen der Tiere, schwacher Beeinflussung von Herz und Kreislauf und in der geringen Giftwirkung. Außerdem fällt die periphere Hyperämie der Äthernarkose fort.

Die Parabiosoperation erfolgte unter sterilen Kautelen. Nach Narkotisierung der Tiere und Enthaarung und Alkoholdesinfektion des Operationsfeldes wurde an den Flanken zweier Tiere ein Hautschnitt von der Mitte des Oberschenkels bis an die Basis der Scapula gelegt. In Bauchlage der Tiere wurden die mobilisierten dorsalen Hautlappen adaptiert und durch fortlaufende Naht in allen Schichten vereinigt. Nach Umlagerung der Tiere auf den Rücken nähten wir die ventralen Hautlappen in gleicher Art. Caudal und cranial vom Nahtbereich legten wir zur Sicherung der Nahtzone 2—3 Entlastungsknopfnähte im Gesunden. Ventral und dorsal wurde die Naht durch Gazestreifen abgedeckt und mit 5 starken Michel-Klammern geklammert. Unruhigen Tieren gaben wir nach der Operation 0,5 ml 20%iges Äthylurethan pro 100 g KG intraperitoneal.

Die Trennung der Parabionten nahmen wir in Äthernarkose vor. Nach Freilegung der Naht wurden die Tiere durch Scherenschnitt getrennt, die Naht ausgeschnitten und geklammert. Postoperativ gaben wir nach Parabiose- und nach Trennungsoperation zur Infektionsprophylaxe an den 6 auf den Eingriff folgenden Tagen jedem Tier 10000 E Penicillin. Die zum Teil hohen Verluste an Versuchstieren waren auf Bronchopneumonie, einige Fälle von Peritonitis, Kreislaufversagen nach der Trennungsoperation mit akutem Lungenödem oder toxische Wirkung des verimpften Ascites zurückzuführen.

Als Impftumoren verwendeten wir das Walker-Carcinom 256 (EARLE 1935 und 1937) in solider Form und als Ascites.

* Arbeit unter Leitung von Dr. HEINRICH WRBA, Pathologisches Institut der Universität München.

** Die Arbeit wurde mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Der solide Tumor wurde 10—14 Tage nach der Transplantation, wenn er Pflaumengröße erreicht hatte, steril entnommen, wobei die zentrale Nekrose und hämorrhagische Bezirke gemieden wurden. Das zartrosa gefärbte, glasig-gallertige Gewebe wurde mechanisch zerkleinert, mit Ringerlösung 1:1 aufgeschwemmt und mit 2000 E Penicillin pro ml versetzt (SUGIURA et al. 1958). Unter Anritzen der Muskelfascie injizierten wir 0,5 ml der Zellsuspension subcutan unter die Rückenhaut der Tiere. Die Wachstumsrate betrug 80—100 %.

Die Sterblichkeit der Wirtstiere hatte ein Maximum am 11.—18. Tag. Regionäre Lymphknoten waren gelegentlich mitbeteiligt, hämatogene Metastasen wurden nicht beobachtet.

Der flüssige Walker-Ascites wurde in unserem Institut durch intraperitoneale Injektion einer Zellsuspension von solidem Walker-Carcinom gewonnen; wir halten mehrere Stämme nebeneinander. Die Zahl der Tumorzellen betrug im Mittel 35 000 Zellen pro mm^3 , die der Leukocyten etwa 10 % der Tumorzellen.

Die Wachstumsrate schwankte zwischen 10 und 100 %, die Absterbezeit zwischen 2 und 12 Tagen. Wachstumsrate und Überlebenszeit bestimmten wir für jeden Versuch an Kontrolltieren. Den Ascites entnahmen wir durch sterile Punktion am getöteten Tier. 0,5 ml des Materials wurde den Versuchstieren intraperitoneal in den linken Oberbauch verimpft. Nach 2—7 Tagen entwickelte sich ein verimpfbarer Ascites.

Wir impften in der Regel bei unseren Versuchsparabionten zuerst den linken Partner, wobei wir das Intervall zwischen der Parabioseoperation und der Impfung variierten. In jedem Versuch veränderten wir außerdem die Parabiosedauer zwischen der Erstimpfung der linken und der Abtrennung der unbehandelten rechten Tiere. Diese Tiere wurden in verschiedenen Abständen nach der Trennung geimpft.

Die Ergebnisse der Versuche I—III sind in Tabelle 1 zusammengefaßt¹.

Versuche zur Wachstumsbeeinflussung des Walker-Carcinoms durch Parabiose

Versuch I umfaßt 20 Parabiosepärchen. Am 4. Tag nach der Vereinigung wurden die linken Parabionten mit Walker-Carcinom geimpft. Am 9. Tag nach der Erstimpfung erfolgte die Trennung der Partner, am 6. Tage danach die Impfung der 13 überlebenden rechten Tiere mit Walker-Carcinom. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Weder linke, erstgeimpfte noch rechte, erst nach der Abtrennung vom tumortragenden Partner geimpfte Tiere zeigten eine wesentliche Beeinflussung der Tumorentwicklung oder des Tumorwachstums. Die Überlebenszeit der linken Parabionten war geringfügig verlängert.

In *Versuch II* impften wir die linken Parabionten erst am 8. Tag nach der Operation, verlängerten also das Intervall um 4 Tage, und trennten die Partner am 10. Tag nach der Tumorimplantation, als die geimpften Tiere bereits einen Tumor von Kirsch- bis Birnengröße zeigten. Die Impfung der rechten Tiere wurde am Tag der Trennung ausgeführt. Die Verlängerung des Intervalles zwischen Erstimpfung des linken Parabionten und der Trennung der Tiere gegenüber Versuch I brachte weder für linke noch für rechte Tiere eine Erhöhung der Resistenz gegen die Tumorimpfung. Ein linker Parabiont überlebte, seine Resistenz fällt unter die normale Streubreite der Tumorbildung (Tabelle 1).

¹ Ausführliche Protokolle und Tabellen der übrigen Versuche stehen auf Wunsch zur Verfügung.

Tabelle 1. Übersicht über die Versuche I, II und III

Ver- such	Zahl der Para- biosepaare		Tage nach Parabiose- operation							Ergebnis der Tumorimpfung	Überlebenszeit in Vielfachen der mittleren Überlebens- zeit der Kontrolltiere					
			4	8	12	13	18	19	25		<1	1	2	3	5	>5
I	10	L	↓			×				†, Tumor		4	5		1	
		R						↓		†, Tumor	3	4	3			
	2	L	↓			×				†, Tumor			2			
		R						↓		† ohne Tumor	2					
	5	L	↓			×				†, Tumor	3	2				
		R								†						
	1	L	↓			×				† ohne Tumor		1				
		R						↓		†, Tumor		1				
	2	L	↓			×				†, ohne Tumor	2					
		R								†						
	5 Kontrollen		↓							5, †, Tumor						
	4 Kontrollen							↓		4, †, Tumor						
II	3	L	↓			×				†, Tumor		1	2			
		R						↓		†, Tumor		3				
	2	L	↓			×				†, Tumor		2				
		R								†						
	1	L	↓			×				kein Tumor					1	
		R						↓		†, Tumor		1				
	1	L	↓			×				†, ohne Tumor	1					
		R						↓		†, Tumor		1				
	6	L	↓			×				†, ohne Tumor	6					
		R								†						
	6 Kontrollen		↓							6, †, Tumor						
	6 Kontrollen							↓		6, †, Tumor						
III	1	L			↓	×				†, Tumor		1				
		R						↓		†, Tumor		1				
	5	L			↓	×				†, ohne Tumor	5					
		R						↓		†, Tumor	1		4			
	4 Kontrollen				↓					3, †, Tumor 1, †, ohne Tumor						
	5 Kontrollen							↓		5, †, Tumor						

L = Linker Parabiont; R = Rechter Parabiont; ↓ = Impfung mit Walker-Carcinom subcutan; × = Trennung der Parabionten; Tumor = Walker-Carcinom.

Versuch III verlängert die Dauer der Parabiose vor der Erstimpfung des linken Tieres auf 12 Tage, verkürzt dagegen den Zeitraum zwischen Erstimpfung und Trennung der Parabionten auf 6 Tage. Wir versuchten damit die möglicherweise in den ersten Tagen sich entwickelnden Abwehrkräfte zu erfassen. Sämtliche

linken und rechten Parabionten starben — wie die Kontrolltiere — an ihren Impftumoren oder durch interkurrente Infekte (Tabelle 1).

In *Versuch IV* lagen zwischen Parabioseoperation und Erstimpfung der linken Parabionten 16 Tage, 5 Tage nach der Impfung wurden die Tiere getrennt, und 3 Tage danach impften wir die rechten Tiere. Außer einer geringen Verschiebung der Überlebenszeit gegenüber den Kontrollen bei einigen Parabionten findet sich nur in einem Fall eine Tumoresistenz bei einem rechten, nach der Trennung geimpften Parabionten.

Versuch V beginnt mit der Tumoringpfung von 13 Tieren, die erst am 3. Tag nach der Impfung mit ungeimpften Tieren zu Parabiosepärchen vereinigt wurden. Am 8. Tag nach der Operation, entsprechend dem 11. Tag nach der Impfung, wurden die Parabionten wieder getrennt und 7 Tage später die rechten, noch unbehandelten Partner ebenfalls geimpft. Sämtliche linken und alle verwertbaren rechten Tiere starben mit Tumoren ohne wesentliche Abweichungen von der Überlebenszeit der Kontrollen.

Die Erstimplantation des Walker-Carcinoms erfolgte in *Versuch VI* am Tage vor der Parabioseoperation, 9 Tage später trennten wir die Tiere. Ein rechter Parabiont zeigte für die am Tage der Trennung vorgenommene Tumoringpfung Unempfindlichkeit, erlag jedoch einer erneuten Transplantation. Alle anderen Versuchstiere kamen mit oder ohne Tumoren ad exitum.

Versuche zur Beeinflussung des Walker-Ascites-Wachstums durch Parabiose

In *Versuch VII* wurden 16 männliche Ratten parabiotisch vereinigt. Am 5. Tag nach der Operation erhielt jeweils das linke Tier eine intraperitoneale Injektion von 0,5 ml eines hämorrhagischen Tumorasites aus der 10. Passage. Im Zeitraum vom 10.—19. Tag nach der Impfung wurden die jeweiligen Partnertiere von den linken abgetrennt und am 23. Tag nach der Impfung des linken Tieres mit 0,5 ml des gleichen Ascites aus der 11. Passage gespritzt. Es zeigten sich folgende Ergebnisse: 2 linke Tiere starben mit Ascites 11 und 30 Tage nach der Impfung.

Bei allen anderen rechten und linken Parabionten ging das Implantat nicht an oder bildete sich nach anfänglichem Wachstum zurück. Alle überlebenden linken Tiere mit Ausnahme eines Tieres, das einen spontan sich entleerenden Hodenabsceß aufwies, wurden einschließlich ihrer überlebenden Kontrolltiere 36 Tage nach der Erstimpfung erneut geimpft, und zwar mit Tumormaterial aus der 13. Passage des bisher verwendeten Stammes. Im Laufe von 60 Tagen konnte auf keinem Tier eine Ascitesbildung nachgewiesen werden. Um die Immunität gegen die Ascitesimpfung einer schärferen Belastungsprobe auszusetzen, implantierten wir sämtlichen Versuchs- und Kontrolltieren 0,5 ml einer Suspension von solidem Walker-Carcinom, das wir normalerweise für die subcutane Verimpfung verwendeten, intraperitoneal. 5 rechte Tiere, die eine *einmalige* Walker-Ascites-Impfung überstanden hatten, starben, genau wie die normalen Kontrolltiere, am 7. Tag nach der Impfung mit stärkstem hämorrhagischem Ascites. Im Gegensatz zu diesen rechten Versuchs- und unbehandelten Kontrolltieren konnten die zweimal mit Ascites beimpften linken Parabionten und ihre gleichbehandelten Erstimpfungskontrollen die intraperitoneale Implantation des soliden Walker-Carcinoms symptomlos überstehen. Eine Ausnahme unter den resistenten linken Parabionten bildete das Tier, das wegen seines Hodenabscesses nicht zweimal, sondern nur

einmal mit Ascites geimpft worden war, bevor die intraperitoneale Implantation von solidem Walker-Carcinom vorgenommen wurde. Es starb an dieser Impfung mit starkem Ascites.

In *Versuch VIII* wurden die linken Tiere von 13 weiblichen Pärchen bereits am 3. Tag nach der Parabioseoperation mit Walker-Ascites-Tumor geimpft. Ein linkes Tier erwies sich als resistent, alle anderen linken Parabionten kamen ohne Ascites zwischen dem 3. und 8. Tag nach der Impfung ad exitum, desgleichen 3 von 6 Kontrolltieren. In 11 Fällen wurde die Trennung der Partner am 8. Tag nach der Impfung des linken Tieres vorgenommen, und am gleichen Tag erhielten die 3 überlebenden rechten Tiere eine Ascites-Impfung. 2 Tiere starben an Ascites, eines schon am Tage nach der Impfung. In 2 Fällen wurden die Parabionten erst am 28. Tag nach der Erstimpfung getrennt. Die beiden rechten Tiere überstanden die Ascites-Impfung am Tage der Trennung symptomlos. 122 Tage nach der Erstimpfung wurden die resistenten Tiere mit solidem Walker-Carcinom geimpft. Nur ein rechtes Tier blieb auch gegen diese Neuimpfung resistent.

Versuch IX umfaßt 15 männliche Pärchen. Am Tage vor der Parabioseoperation wurden die als linke Parabionten vorgesehenen Tiere mit Walker-Ascites geimpft. 4 Pärchen wurden am 4. Tag, 10 Pärchen am 5. Tag und 1 Pärchen erst am 14. Tag nach der Ascitesüberimpfung getrennt. Die linken Tiere hatten zu diesem Termin einen deutlichen Ascites. Am Tage nach der Trennung erhielten sämtliche rechten Parabionten die übliche Ascitesinjektion. 11 rechte Tiere wurden mit Tumormaterial des jeweiligen Partnertieres geimpft, wobei für jede Impfung gesonderte Kontrollen angelegt wurden. Wegen des Todes ihres Partners kurz nach der Trennung erhielten 4 rechte Tiere Ascites von einem Kontrolltier. Sämtliche linken Tiere hatten zum Termin der Trennung starken Ascites. Unter den rechten Tieren überstand nur eines die Tumorimpfung ohne Ascitesbildung.

In *Versuch X* wurden die linken Parabionten von 13 Pärchen am 8. Tag nach der Vereinigung mit Ascites geimpft. Am 4. Tag danach wurden die rechten Partner abgetrennt. Ihre linken Parabiosepartner hatten mit Ausnahme von 2 Tieren starken Ascites. 7 rechte Tiere erhielten am folgenden Tag eine Impfung mit Partner-Ascites, 6 rechte Tiere wurden mit Kontroll-Ascites geimpft. Alle linken Parabionten starben an ihrem Tumor. 10 rechte Partner starben mit hämorrhagischem Ascites, 3 Tiere entwickelten keinen Tumor.

Versuche zur Übertragung von Tumorresistenz durch Parabiose

Eine Reihe von normalen, unbehandelten Ratten unseres Stammes erwies sich gegenüber einer Impfung mit solidem Walker-Carcinom oder Walker-Ascites als spontan resistent. Diese Tiere sowie die überlebenden Versuchstiere der beschriebenen Versuche wurden durch mehrfache Überimpfung von Walker-Carcinom und Walker-Ascites auf ihre Resistenz geprüft. Fast sämtliche Tiere überstanden die Tumorimpfungen symptomlos.

Diese resistenten Tiere wurden mit unbehandelten, etwa gleich großen Normaltieren in einer erneuten Parabiose vereinigt. Die Parabiose sollte Aufschluß geben, ob durch Übertragung von Abwehrstoffen vom resistenten auf den unbehandelten Parabionten eine Beeinflussung des Tumorwachstums auf dem unbehandelten Tier möglich sei. Über einen Teil der Ergebnisse wurde an anderer Stelle bereits berichtet (WRBA und RABES 1960).

Am 3. Tag nach der parabiotischen Vereinigung von 13 Paaren erhielt der nicht vorbehandelte Partner eine subcutane Walker-Carcinom-Impfung. Alle geimpften Tiere starben zwischen 5. und 22. Tag nach der Tumorimplantation an ihrem Tumor, oder bevor ein Tumor palpabel geworden war. Die resistenten Partner wurden nach Abtrennung der geimpften Tiere erneut auf ihre Resistenz untersucht. 7 Tiere überstanden die Trennungsoperation nicht, 6 resistente Tiere blieben auch für die Neuimpfung, die im Anschluß an die Trennung vom Partner vorgenommen wurde, unempfindlich.

Bei einer Parabiose von 10 Tieren, die bis zu 5 Tumortransplantationen und bis zu 2 Parabiosen überstanden hatten, mit unbehandelten Tieren, Impfung sämtlicher resistenter und normaler Parabionten am 15. Tag nach der Parabioseoperation mit Walker-Ascites und Trennung am 3. Tag nach der Impfung ergab sich: 8 resistente Tiere, die die Operation überlebten, wahrten ihre Resistenz, während alle 5 verwertbaren, vor der Parabiose unbehandelten Partnertiere mit hämorrhagischem Ascites eingingen. Eine Übertragung von Resistenz gegen Walker-Ascites kommt also nach diesem Ergebnis nicht vor.

Ergebnisse

An anderer Stelle zeigten wir, daß in unserer Versuchsanordnung eine funktionierende Anastomose der Gefäßsysteme beider Parabiosepartner besteht. Anorganisches und organisch an Lebergranula gebundenes und in Erythrocyten eingebautes radioaktives Phosphat geht vom injizierten Parabionten in den Partner über (WRBA und RABES 1960).

Bei unbehandelten Versuchstieren führt das Walker-Carcinom in 80—100 % zum Tode. Auch durch parabiotische Vereinigung des tumorgeimpften Tieres mit einem Normaltier tritt keine wirksame Steigerung der Abwehr gegen das Tumورimplantat ein. Von 68 Tieren, die vor oder während der Parabiose mit Walker-Carcinom beimpft wurden, starben 49 Tiere mit Tumoren. Ihre Überlebenszeit wich nicht wesentlich von der mittleren Überlebenszeit der Kontrolltiere ab. In nur 2 Fällen wurde kein Tumorstadium beobachtet. 17 Tiere starben interkurrent vor Entwicklung eines Tumors kurz nach der Impfung. Obwohl der Termin der Tumörimpfung (4., 8., 12., 16. Tag nach, und 3., 1. Tag vor der Parabioseoperation) und auch die Dauer der Parabiose nach der Impfung des einen Parabionten (5, 6, 9, 10, 11 Tage) variiert wurde, zeigen die einzelnen Versuche keine wesentliche Schwankung des Tumorstadiums und der Überlebenszeit der Tiere gegenüber Kontrollen.

Die analog durchgeführten Versuche mit dem Walker-Ascites hatten ein ähnliches Ergebnis. 30 von 49 vor oder während der Parabiose mit einem gesunden Partnertier tumorgeimpften Parabionten starben mit Ascites. Von den insgesamt 7 tumorresistenten Tieren dieser Versuche stammen 6 aus Versuch VII, in dem auch die Kontrolltier-Impfungen nicht zur Tumorbildung führten. Für eine Steigerung des Tumorstadiums durch Parabiose eines tumorgeimpften mit einem gesunden Versuchstier ist also kein Anhalt gegeben.

Trotz des Kontaktes mit dem tumorgeimpften Partner ist auch die Abwehr des unbehandelten Parabionten gegen eine Tumörimplantation nicht gesteigert. 95 % der verwertbaren Versuchstiere starben nach der Walker-Carcinom-Impfung mit Tumoren. Bei Impfung mit Walker-Ascites ergab sich ein ähnliches Bild.

Tabelle 2. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse von Versuch I—X

	Linke, vor Abtrennung vom Parabiosepartner tumorgeimpfte Parabionten	Rechte, nach Abtrennung vom Parabiosepartner tumorgeimpfte Parabionten
Versuche mit Walker-Carcinom:		
Tod durch Tumoren (keine Tumorresistenz)	49/68	34/68
Kein Tumorwachstum (Tumorresistenz)	2/68	2/68
Tod ohne Tumoren	17/68	32/68
Versuche mit Walker-Ascites:		
Tod durch Tumoren (keine Tumorresistenz)	30/49	26/49
Kein Tumorwachstum (Tumorresistenz)	7/49	11/49
Tod ohne Tumoren	12/49	12/49

Der Anteil von tumorresistenten Parabionten (11 von 49 Tieren) war allerdings hoch. Die Virulenz des Walker-Ascites ist jedoch starken Schwankungen unterworfen, was sich an den jeweiligen Kontrolltieren zeigen ließ. Diese Ergebnisse stehen in einem gewissen Widerspruch zu den Versuchen von EHRlich (1906), ANDERVONT (1938) und HACKMANN (1940), die beweisen konnten, daß eine Zweitimplantation in ein tumortragendes Tier in einem bestimmten Intervall nach der Erstimpfung nicht mehr angeht, während bei gleichzeitigen multiplen Transplantationen sämtliche Transplantate progressiv wachsen (MIGLIARESE und BLY 1956). Nach unseren Parabioseversuchen mit dem Walker-Tumor muß gefolgert werden, daß die Resistenz eines tumortragenden Tieres gegen eine Zweitimpfung streng an den Organismus dieses Tieres gebunden und nicht auf ein anderes Tier zu übertragen ist. Dies schließt für unsere Versuche im Blut zirkulierende Antikörper als wesentliches Substrat der Abwehr aus.

Die Versuche zur Übertragung einer mehrfach bestätigten Tumorresistenz auf ein anderes Tier durch Parabiose, die mit den resistenten Tieren aus den vorausgegangenen Parabioseversuchen vorgenommen wurden, sollten darüber entscheiden, ob die Walker-Resistenz dieser Ratten auf passiver Immunisierung durch den Parabiosepartner beruhe und damit durch erneute Parabiose wiederum auf ein weiteres Tier übertragbar sei, oder ob es sich um eine fixierte Spontanresistenz handelte (DOMAGK 1949, EULER und EULER 1951). Eine Übertragung von tumorspezifischen oder unspezifischen Antikörpern gegen die solide oder flüssige Form des Walker-Carcinoms trat in einem biologisch nachweisbaren Umfang nicht ein. Eine Regression des Tumors auf den Normalparabionten war nicht zu beobachten, während die bei Beginn des Versuches resistenten Tiere gegen eine Reimplantation weiterhin unempfindlich blieben. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Versuchen von FURTH, BARNES und BROWER (1940), die bei Verwendung von Mäusen und Leukämietumoren keine Übertragung von Tumorresistenz durch Parabiose erzielen konnten. Nach Annahme von SCHILDHAUS ist die Entwicklung einer übertragbaren Resistenz abhängig von der Dauer der Tumoreinwirkung, die in unseren Versuchen jedoch keine Bedeutung für das Tumorwachstum hatte. Im Gegensatz zu unseren Resultaten stehen die Arbeiten von HARRIS (1943) und BICHEL und HOLM-JENSEN (1949), denen es gelang, auf parabiotisch vereinigten Mäusen eine Übertragbarkeit von Tumorresistenz zu beweisen. Es handelt sich jedoch um Immunisierungsversuche auf der Basis einer abgrenzbaren genetischen Differenz zwischen Impftumor und Wirt. Transplan-

tationen auf artgleiche, aber stammfremde Tiere gehen, ähnlich wie Heterotransplantationen, wegen Isoantikörperbildung nur selten an (MEDAWAR 1948, LEXER 1919, SNELL 1948, 1951, 1957).

SNELL (1948, 1957) wies darauf hin, daß die Verträglichkeit zwischen Transplantat und Wirt von „Histokompatibilitätsgenen“ bestimmt werde. Die Virulenz des Walker-Carcinoms, das auf den Ratten der verschiedensten Stämme wächst, könnte im Verlust von dominanten Histokompatibilitätsgenen durch Zellelektion im Verlauf von unzähligen Impfpassagen begründet sein. Bei den Transplantationen spielen nach diesen Vorstellungen Abwehrmechanismen gegen das Prinzip des Stammfremden nur eine untergeordnete Rolle. Humorale, durch Parabiose übertragbare Abwehrsubstanzen gegen ein Prinzip des Malignen ließen sich beim Walker-Carcinom in der von uns gewählten Versuchsanordnung in keinem Falle nachweisen.

Zusammenfassung

An parabiotisch vereinigten Ratten des Sprague-Dawley-Stammes wurden immunologische Reaktionen gegen das Walker-Carcinom und den Walker-Ascites untersucht.

Tiere, die kurz vor oder während der Parabiose mit einem normalen Partner tumorgeimpft wurden, zeigten keine Steigerung der Resistenz gegen die Geschwulst.

Walker-Tumor-Transplantationen auf die unbehandelten Parabionten nach Abtrennung der tumortragenden Partner ergaben keinen Hinweis auf eine Änderung der Abwehrlage dieser Tiere gegen Walker-Carcinom und Ascites.

Variierung der Dauer der Parabiose, des Zeitpunktes der Tumoringpfung und der Trennung der Parabionten blieb ohne Einfluß auf das Impfergebnis.

Erneute parabiotische Vereinigung von resistenten mit unbehandelten Ratten führte nicht zum Übergang der Resistenz auf den unbehandelten Parabionten.

Summary

Immunologic reactions against Walker carcinoma and the Walker ascites tumor were studied in parabiotically united Sprague-Dawley rats. Animals which were injected with the tumor shortly before or during the parabiosis with a normal animal showed no increase in resistance against the tumor. The inoculation of the Walker tumor into the untreated parabiotics after separation from their tumor bearing partners revealed no evidence of a change of resistance of these animals to the Walker carcinoma or ascites tumor. Variations in the duration of the parabiosis, in the time of the tumor inoculation and the separation of the parabiotics did not effect the results of the inoculation. Repeated parabiosis of resistant rats with untreated animals did not lead to a transference of resistance to the untreated parabiotics.

Literatur

- ANDERVONT, H. B.: Susceptibility of mice to spontaneous, induced, and transplantable tumors. Publ. Hlth Rep. (Wash.) **53**, 1647 (1938).
 BICHEL, J., and I. HOLM-JENSEN: Parabiosis and resistance to transplantation; studies on resistance to transmissible leukemia in mice by means of heterogenetic and homogenetic parabiosis. Acta path. microbiol. scand. **26**, 319 (1949).
 BÜNGELER, W.: Die Definition des Geschwulstbegriffes und die Abgrenzung der Hyperplasien gegenüber den Geschwülsten. Verh. dtsch. Ges. Path. **35**, 10 (1951).

- DOMAGK, G.: Die Bedeutung körpereigener Abwehrkräfte für die Ansiedelung von Geschwulstzellen. *Z. Krebsforsch.* **56**, 247 (1949).
- EARLE, W. R.: A study of the Walker rat mammary carcinoma 256, in vivo and in vitro. *Amer. J. Cancer.* **24**, 566 (1935).
- A further study of the Walker rat mammary carcinoma Nr. 256 in vitro. *Arch. exp. Zellforsch.* **20**, 140 (1937).
- EHRlich, P.: Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen. *Arb. kgl. Inst. Frankfurt a. M.* **1**, 100 (1906).
- EULER, B. V., u. H. v. EULER: Über in die wachsenden und retrograden Rattentumoren wirkenden Faktoren. *Z. Krebsforsch.* **57**, 501 (1951).
- FURTH, O. B., W. A. BARNES and A. B. BROWER: Studies on resistance to transmissible leukemia in mice by means of parabiosis. *Arch. Path. (Chicago)* **29**, 163 (1940).
- HACKMANN, CHR.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Geschwulstimmunität bei Spontantumoren und Impftumoren. *Z. Krebsforsch.* **50**, 352 (1940).
- HARRIS, M.: Growth of alien strain tumors in parabiotic mice. *Cancer Res.* **3**, 546 (1943).
- LEXER, E.: Die freien Transplantationen. Stuttgart 1919.
- MEDAWAR, P. B.: Immunity to homologous grafted skin; fate of skin homografts transplanted to brain, to subcutaneous tissue, and to anterior chamber of eye. *Brit. J. exp. Path.* **29**, 58 (1948).
- MIGLIARESE, I. F., and C. C. BLY: Determination of maximum tumor growth rates in rat. *Cancer Res.* **16**, 128 (1956).
- SCHILDHAUS, H.: Studien zur Tumorummunität mit Hilfe von Parabiosetieren. Inaug.-Diss. Heidelberg 1957.
- SNELL, G. D.: Methods for the study of histocompatibility genex. *J. Genet.* **49**, 87 (1948).
- Five alleles at the histocompatibility-2 locus in the mouse as determined by tumor transplantation. *Cancer Res.* **11**, 281 (1951).
- Incompatibility reactions to tumor homotransplants with particular reference to the role of the tumor. A review. *Cancer Res.* **17**, 2 (1957).
- SUGIURA, K., C. C. STOCK, H. C. REILLY and M. M. SCHMID: Studies in a tumor spectrum. VII. The effect of antibodies on the growth of a variety of mouse, rat, and hamster tumors. *Cancer Res.* **18**, 66 (1958).
- WRBA, H., u. H. RABES: Zur Frage der Tumorresistenz-Übertragung im Parabioseversuch. *Z. Krebsforsch.* **63**, 215 (1960).
- Zum Nachweis des Stoffaustausches bei Parabiosetieren. *Z. ges. exp. Med.* **133**, 316 (1960).

Dr. H. RABES, Pathologisches Institut der Universität, München

L E B E N S L A U F

Am 29. Mai 1934 wurde ich als Sohn des damaligen Reichsbahnrates Dr. jur. Manfred Rabes und seiner Ehefrau Hanna, geb. Soiné, in Berlin geboren. Von 1940 bis 1944 besuchte ich die Volksschule in Köln, Berlin und Erfurt, anschliessend das Humanistische Gymnasium in Erfurt, Braunschweig und Hannover. Am Heinrich von Gagern-Gymnasium in Frankfurt am Main legte ich am 31. März 1954 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1954 begann ich das Studium der Medizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Im Sommer 1955 studierte ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i. Br. und in den beiden folgenden Semestern an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn, wo ich im Herbst 1956 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Seit dem Wintersemester 1956/57 studierte ich an der Ludwig Maximilians-Universität in München, wo ich im Sommer 1960 das medizinische Staatsexamen bestand.

